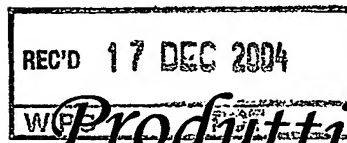


PCT/EP200 4 / 0 5 2 9 0 0

06.12.2004

PCT/EP 2004/052900



# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
INVENZIONE INDUSTRIALE N. FI 2003 A 000288.

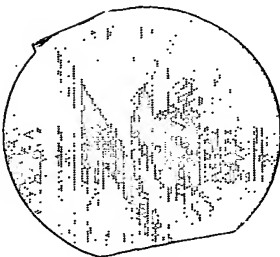


Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

23 NOV. 2004

ROMA li.....

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



IL FUNZIONARIO

*Paola Giuliano*

Dr.ssa Paola Giuliano

BEST AVAILABLE COPY

**MODULO A (1/2)**

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

**H 2003A 000288**

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N° \_\_\_\_\_

**A. RICHIEDENTE/I**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	INALCO S.P.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 00861350155
LOCALITÀ DI RESIDENZA/STATO	A4	MILANO		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
LOCALITÀ DI RESIDENZA/STATO	A4			
<b>B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO</b>	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO	B2			
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
<b>C. TITOLO</b>	C1	PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI DERIVATI 1-CLORO-3,5-DI-O-ACIL-2-DEOSSI-L-RIBOFURANOSIDICI.		

**D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)**

COGNOME E NOME	D1	TAMERLANI GIANCARLO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	BARTALUCCI DEBORA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	SALSINI LIANA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	RAPACCINI SILVIA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA

**E. CLASSE PROPOSTA**

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1 C	E2 07	E3 D	E4 307	E5 18

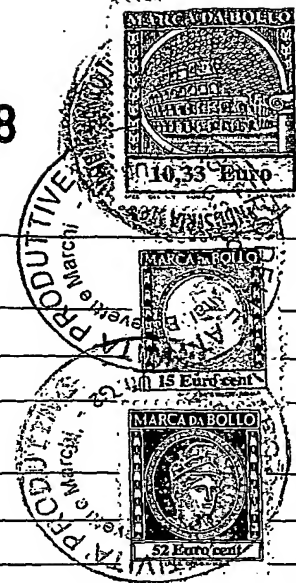
**F. PRIORITÀ**

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	

**G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI**

FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	G1	NOTARBARTOLO & GERVAZI S.P.A.
-----------------------------	----	-------------------------------



# MODULO A (2/2)

## I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	944 BRAZZINI SILVIA
DENOMINAZIONE STUDIO.	I2	NOTARBARTOLO & GERVASI S.P.A.
INDIRIZZO	I3	LUNGARNO AMERIGO VESPUCCI, 24
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	50123 - FIRENZE
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	NESSUNA

## M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	1		22
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)	0		
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	0		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO	0		
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE	0		
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO	SI		
PROCURA GENERALE	NO		
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	NO		
	(LIRE/EURO)		
ATTESTATI DI VERSAMENTO	€	IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE	
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	A	DUECENTONOVANTUNO/80=	
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	SI	D	F
	NO		
DATA DI COMPILAZIONE	05/11/2003		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	NOTARBARTOLO & GERVASI S.P.A. <i>Stefano Bazzini</i>		

## VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	# 2003A 000288		
C.C.I.A.A. DI	FIRENZE		COD: 48
IN DATA	10/11/2003	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE			L'UFFICIALE ROGANTE

**PROSPETTO MODULO A**  
**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

NUMERO DI DOMANDA:

**2003A000288**

DATA DI DEPOSITO:

**10 NOV. 2003**

**A. RICHIEDENTE/I** COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA E STATO  
**INALCO S.P.A.**

**C. TITOLO**

Processo per la preparazione di derivati 1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranosidici.

SEZIONE

CLASSE

SOTTOCLASSE

GRUPPO

SOTTOGRUPPO

**E. CLASSE PROPOSTA**

**C**

**07**

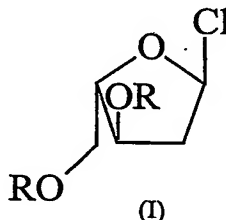
**D**

**307**

**18**

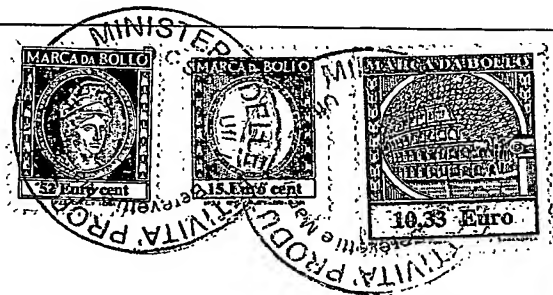
**O. RIASSUNTO**

È DESCRITTO UN PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI DERIVATI 1-CLORO-3,5-DI-O-ACIL-2-DEOSSIL-RIBOFURANOSIDICI DI FORMULA GENERALE (I)



UTILI COME INTERMEDI DELLA SINTESI DI NUCLEOSIDI DELLA SERIE L AVENTI ATTIVITÀ ANTIVIRALE.

**P. DISEGNO PRINCIPALE**



FIRMA DEL/DEI

RICHIEDENTE/I

**NOTARBARTOLO & GERVAZI S.P.A.**

*Handwritten signature: S. Bartolo*

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo :

"Processo per la preparazione di derivati 1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranosidici"

Titolare : INALCO S.p.A.

Con sede in: MILANO

Inventori designati : Giancarlo TAMERLANI, Debora BARTALUCCI,  
Liana SALSINI, Silvia RAPACCINI

Depositata il con il n°

\* \* \* \* \*

#### CAMPO DELL'INVENZIONE

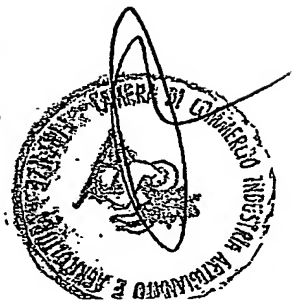
La presente invenzione si riferisce ad un processo per la preparazione su scala industriale di derivati 1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranosidici di formula generale (I) più avanti riportata, utili come precursori per la sintesi di nuovi nucleosidi della serie L.

#### STATO DELL'ARTE

I nucleosidi della serie L sono prodotti di crescente importanza in quanto sempre più largamente impiegati come agenti antivirali per la loro elevata attività biologica e la minore tossicità rispetto ai corrispondenti nucleosidi della serie D.

Di conseguenza, anche i derivati 1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranosidici, in quanto precursori dei suddetti nucleosidi della serie L, sono prodotti di fondamentale importanza.

In letteratura, fino ad oggi, sono stati descritti metodi di preparazione di derivati 1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranosidici, in particolare di 1-cloro-3,5-di-O-p-toluoil-2-deossi-L-ribofuranoside, a partire da 2-



deossi-L-ribosio, come risulta da W. Zhang et al. in *Nucleosides and Nucleotides* 1999, 18, 2357-2365.

Questo metodo di sintesi prevede come primo stadio la preparazione dell'1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside a partire dal 2-deossi-L-ribosio mediante trattamento con una soluzione metanolica di acido cloridrico per 1 ora a temperatura ambiente e successiva neutralizzazione con piridina; il prodotto ottenuto viene purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice. Lo stadio successivo prevede la preparazione dell'1-O-metil-3,5-di-O-p-toluoil-2-deossi-L-ribofuranoside per reazione dell'1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside con p-toluoil cloruro come agente acilante usando piridina sia come base che come solvente della reazione; il prodotto viene purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice. Infine, l'ultimo stadio del processo descritto da W. Zhang et al. prevede l'uso di etere come solvente della reazione in cui gorgogliare l'acido cloridrico. Il prodotto precipita direttamente nell'ambiente di reazione.

Il metodo di sintesi descritto da W. Zhang et al. presenta dunque diversi svantaggi e non si presta ad essere scalato a livello industriale. I principali svantaggi di questo metodo di sintesi sono l'impiego di un solvente nocivo come la piridina in quantità elevate; l'uso nell'ultimo stadio del processo di etere, che è un solvente altamente infiammabile; e la necessità di purificare i prodotti ottenuti nei primi due stadi del processo mediante cromatografia su gel di silice. Infine, tale processo utilizza come prodotto di partenza il 2-deossi-L-ribosio che è un prodotto costoso e, a sua volta, viene preparato con diversi metodi noti, ma tutti

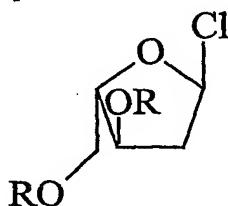
poco vantaggiosi e difficilmente applicabili a livello industriale, in quanto prevedono l'impiego di reagenti costosi e/o di prodotti pericolosi da maneggiare su larga scala.

Quindi, alla luce di quanto sopra esposto, è tuttora sentita l'esigenza di disporre di un processo per la preparazione dei suddetti derivati ribofuranosidici che sia applicabile su scala industriale ed economicamente conveniente, e che non presenti gli svantaggi messi in evidenza sopra per i processi noti.

#### SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Ora la Richiedente ha messo a punto un nuovo processo per la preparazione in alte rese di derivati 1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranosidici di formula (I) più avanti riportata aventi elevata purezza, evitando l'impiego di solventi pericolosi e potendo scalare il processo a livello industriale.

Rappresenta pertanto oggetto dell'invenzione un processo per la preparazione di derivati 1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranosidici di formula (I)



(I)

in cui R è un gruppo acilico R'CO, dove R' è scelto nel gruppo costituito da gruppi alchilici C1-C6 e gruppi arilici C7-C13, eventualmente sostituiti con uno o più sostituenti;  
comprendente i seguenti stadi:

i) reazione di 2-deossi-D-galattosio di formula (II) con metanolo in presenza di un acido come catalizzatore per ottenere 1-O-metil-2-deossi-D-galattofuranoside di formula (III):



(II)

(III)

ii) ossidazione dell'1-O-metil-2-deossi-D-galattofuranoside di formula (III) proveniente dallo stadio i) con sodio metaperiodato per ottenere l'aldeide corrispondente di formula (IV):



(III)

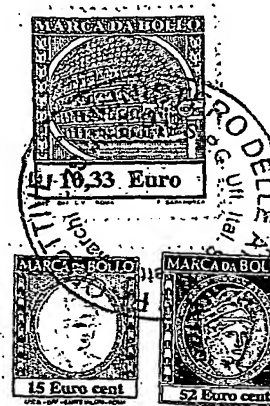
(IV)

iii) riduzione dell'aldeide di formula (IV) proveniente dallo stadio ii) con sodio boroidruro per ottenere l'1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (V):



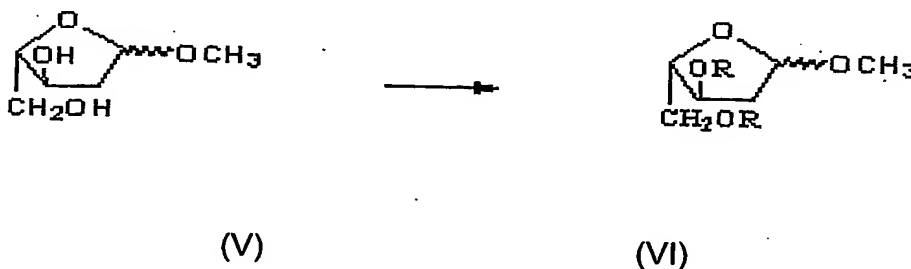
(IV)

(V)



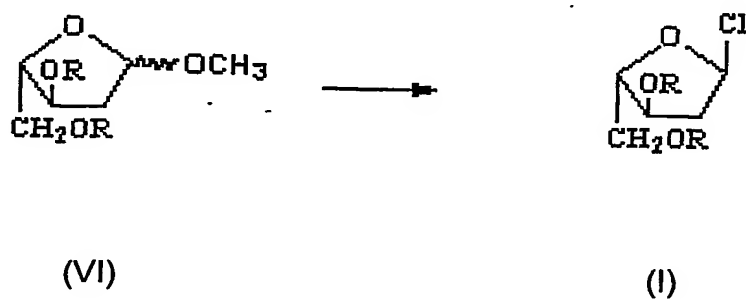


iv) acilazione dell'1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (V) proveniente dallo stadio iii) con il cloruro acilico  $R'COCl$ , in presenza di una base amminica terziaria, in un solvente aprotico per ottenere l'1-O-metil-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranoside corrispondente avente formula (VI):



dove  $R'$  ed  $R$  sono definiti come sopra;

v) clorurazione dell'1-O-metil-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (VI) proveniente dallo stadio iv) con acido cloridrico gassoso a temperatura inferiore a  $20^{\circ}C$  per ottenere l'1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (I):



dove  $R$  è definito come sopra.

Caratteristiche e vantaggi dell'invenzione saranno descritti in dettaglio nella seguente descrizione.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Per gruppi alchilici C1-C6 secondo l'invenzione, si intendono ad esempio i gruppi metile, etile e propile, mentre per gruppi arilici C7-C13, si intende ad esempio il gruppo benzoile.

I gruppi sopra menzionati possono eventualmente presentare uno o più sostituenti, scelti ad esempio tra alogeni, gruppi alchilici C1-C4, gruppi alchilossi C1-C4 e gruppi nitro.

Nell'ambito della presente invenzione R' è preferibilmente benzoile, eventualmente sostituito con un gruppo scelto tra p-cloro e p-metile.

Il processo sviluppato dalla Richiedente permette di preparare i derivati 1-Cl-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranosidici (I) con un metodo semplice, economicamente vantaggioso e facilmente applicabile su scala industriale. Inoltre tale processo consente di evitare l'impiego di 2-deossi-L-ribosio come prodotto di partenza, e di superare gli svantaggi messi in evidenza sopra per i metodi finora noti.

Lo stadio i) del presente processo è preferibilmente condotto con metanolo anidro in quantità compresa tra 2 e 20 litri per chilogrammo di 2-deossi-D-galattosio; come catalizzatore acido è inoltre da preferirsi un acido ottenuto per idrolisi di un cloruro acilico, ad esempio di acetil cloruro, aggiunto in quantità catalitica ad esempio in quantità compresa tra 0,01 e 0,2 litri di acil. cloruro per chilogrammo di 2-deossi-D-galattosio.

Lo stadio i) del processo dell'invenzione è preferibilmente mantenuta sotto controllo in modo da mantenere la temperatura interna di reazione a valori inferiori a 3°C, limitando così la formazione del derivato piranosidico ad una percentuale inferiore al 10% in moli.

L'ossidazione con metaperiodato di sodio allo stadio ii) è condotta usando da 1 a 1,5 moli di agente ossidante rispetto al composto di formula (III) da ossidare; la forte esotermia che si produce in seguito all'aggiunta di  $\text{NaIO}_4$  può essere ad esempio controllata sia con un raffreddamento esterno sia grazie all'introduzione di ghiaccio direttamente nella miscela di reazione, in modo da mantenere la temperatura interna della reazione a valori inferiori a  $10^\circ\text{C}$ . In questo modo vengono evitate reazioni collaterali che porterebbero alla degradazione del prodotto.

La reazione allo stadio iii) del presente processo è preferibilmente condotta in acqua con sodio boroidruro in quantità compresa tra  $1/3$  e 1 mole di agente riducente rispetto al substrato di formula (IV) da ridurre, mantenendo la temperatura interna di reazione a valori inferiori a  $15^\circ\text{C}$ ; al termine della reazione, prima di passare allo stadio successivo, si procede all'eliminazione dei sali dallo sciroppo ottenuto dopo la concentrazione dell'acqua. Lo sciroppo viene sospeso in acetone a caldo quindi vengono filtrati i sali precipitati, in alternativa i sali possono essere eliminati con resine a scambio ionico secondo procedure note.

La reazione di acilazione allo stadio iv) del presente processo avviene nelle posizioni 3 e 5 dell'1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (V) per reazione con l'opportuno cloruro acilico a seconda del prodotto finale che si vuole ottenere, avente formula  $\text{R}'\text{COCl}$  in cui  $\text{R}'\text{CO}$  è R. La quantità preferita di cloruro acilico è compresa tra 2 e 5 moli di cloruro acilico rispetto al substrato da acilare di formula (V). Tale reazione è condotta in presenza di una base amminica terziaria, preferibilmente

trietilammina, impiegando come solvente della reazione un solvente aprotico, come ad esempio acetone, acetonitrile, toluene, cloruro di metilene, tetraidrofurano, dimetilformammide, preferibilmente toluene.

Secondo una particolare forma di realizzazione dell'invenzione, la reazione di acilazione allo stadio iv) viene condotta ad una temperatura compresa tra 0°C e la temperatura di ebollizione del solvente impiegato.

La reazione di clorurazione dell'1-O-metil-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranoside (VI) è tipicamente condotta impiegando come solvente un solvente dal quale il prodotto finale possa cristallizzare direttamente, ad esempio un solvente scelto nel gruppo costituito da toluene, xilene, etere isopropilico, etere etilico, clorobenzene e tricloroetano, preferibilmente toluene.

L'acido cloridrico gassoso allo stadio v) del presente processo è preferibilmente insufflato direttamente nella miscela di reazione, in presenza di acetil cloruro che consuma il metanolo, sottoprodotto della reazione, trasformandolo in acetato di metile.

Durante il gorgogliamento dell'acido cloridrico gassoso la temperatura della miscela di reazione deve essere mantenuta inferiore ai 20°C, preferibilmente a temperatura inferiore a 15°C.

Il solido ottenuto deve essere essiccato sotto vuoto ad una temperatura preferibilmente non superiore ai 40°C, in modo da evitarne la degradazione.

La presente invenzione fornisce inoltre un processo per la preparazione di derivati 1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranosidi di formula (I) sopra riportata a partire dall'1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside di



formula (V), preparato secondo procedure note nell'arte, in due stadi iv') e v') per i quali valgono le considerazioni fatte sopra rispettivamente a proposito degli stadi iv) e v).

I seguenti esempi sono riportati a scopo illustrativo e non limitativo della presente invenzione.

#### ESEMPIO 1

Sintesi di 1-O-metil-2-deossi-D-galattofuranoside [Composto di formula (III)]

100 g (0.6 moli) di 2-deossi-D-galattosio vengono sospesi in 600 ml di metanolo anidro. La sospensione viene raffreddata alla temperatura interna di 0°C, quindi si aggiungono 4.5 ml (0.06 moli) di acetil cloruro lentamente in modo da contenere l'esotermia e mantenere la temperatura interna inferiore ai 3°C. Dopo 1 h da fine aggiunta si ottiene una soluzione. La miscela di reazione viene lasciata in agitazione alla temperatura di 0-2°C per un totale di 2 ore e 30 minuti calcolati dal termine dell'aggiunta di acetil cloruro. Quindi la miscela di reazione viene neutralizzata con 14.3 ml (0.06 moli) di soluzione al 25% di metossido di sodio in metanolo. Il metanolo viene eliminato per concentrazione al rotavapor, si ottengono 115 g di sciroppo contenenti circa 103 g (0,58 moli) di 1-O-metil-2-deossi-D-galattofuranoside.

Resa 97%.

<sup>13</sup>CNMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  ppm 104.68 e 104.53 (C-1 $\beta$  e C-1 $\alpha$ ); 86.36 e 84.42 (C-4 $\alpha$  e C-4 $\beta$ ); 72.30, 71.28, 70.63, 70.45 (C-3  $\alpha$  e  $\beta$  e C-5 $\alpha$  e  $\beta$ ); 63.34 e 63.26 (C-6 $\beta$  e C-6 $\alpha$ ); 54.56 e 54.51 (OCH<sub>3</sub>  $\alpha$  e  $\beta$ ); 41.59 e 41.46 (C-2  $\alpha$  e  $\beta$ );

## ESEMPIO 2

Sintesi di 1-O-metil-2-deossi-5-aldeido-L-ribo-pentadialdo-1,4-furanoside

[Composto di formula (IV)]

115 g di sciroppo di 1-O-metil-2-deossi-D-galattofuranoside (0,58 mol) preparato come descritto nell'Esempio 1, vengono disciolti in 100 ml di acqua. La soluzione viene raffreddata esternamente con un bagno di salamoia in modo che la temperatura interna sia inferiore a 0°C, quindi si aggiungono all'interno della miscela di reazione 330 g di ghiaccio e, sotto energica agitazione, 129 g (0,6 mol) di NaIO<sub>4</sub>. Dopo circa 5 minuti dall'aggiunta si ha una forte esotermia che viene contenuta con l'aggiunta ulteriore di 100 g di ghiaccio all'interno della miscela di reazione. La temperatura interna deve essere mantenuta inferiore a 10°C.

Dopo 30 minuti dall'aggiunta si effettua un controllo della reazione mediante TLC. Si filtrano i sali, alla soluzione acquosa ottenuta si aggiungono 4,5 g (0,03 moli) di cloruro di calcio biidrato e si porta la sospensione a pH 7-7,5 con circa 3,3 g (0,04 moli) di idrossido di calcio. I sali vengono filtrati al vuoto e lavati con acqua. La fase acquosa viene estratta con diclorometano (130 ml). La soluzione acquosa ottenuta viene impiegata direttamente nella reazione successiva.

La resa di questa reazione viene considerata quantitativa.

## ESEMPIO 3

Sintesi di 1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside [Composto di formula (V)]

La soluzione acquosa di 1-O-metil-2-deossi-5-aldeido-L-ribo-pentadialdo-1,4-furanoside, ottenuta nell'esempio 2, viene raffreddata a

0°C, quindi si gocciola una soluzione di 9.4 g (0.25 moli) di NaBH<sub>4</sub> in 100 ml di acqua basificata a pH 10 con NaOH al 30%. Durante l'aggiunta si ha esotermia, quindi si procede lentamente in modo da mantenere la temperatura interna sempre inferiore a 15°C. Al termine dell'aggiunta la miscela di reazione viene lasciata in agitazione a freddo per 30 minuti, quindi si effettua un controllo mediante TLC. La miscela di reazione viene neutralizzata aggiungendo acido cloridrico al 32% fino a pH 7. Si concentra al rotavapor fino a sciroppo, quindi si riprende il residuo con 120 ml di acetone caldo. La sospensione viene scaldata a riflusso e mantenuta a ricadere per 20 minuti. Si ottiene in questo modo la dissoluzione dello sciroppo e la formazione di un precipitato cristallino. Si raffredda la sospensione a 30°C e quindi si filtrano i sali precipitati. La soluzione filtrata viene concentrata a sciroppo, viene ripresa per due volte con 120 ml di metanolo e per due volte con 120 ml di toluene (ogni aliquota di solvente viene allontanata sotto vuoto prima dell'aggiunta della successiva aliquota). Si ottiene così lo sciroppo anidro pronto per la reazione successiva. Si ottengono 84 g di sciroppo in cui vengono dosati, mediante analisi HPLC, 66,6 g (0.45 moli) di 1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside.

Resa 77.5 %

<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 300 MHz): δ ppm 105.30 e 105.05 (C-1α e C-1β); 87.11 e 85.72 (C-4α e C-4β); 71.57 e 70.91 (C-3α e C-3β); 63.75 e 62.05 (C-5α e C-5β); 55.11 e 55.03 (OCH<sub>3</sub> β e α); 41.42 e 41.33 (C-2α e C-2β).

ESEMPIO 4

Sintesi di 1-O-metil-3,5-di-O-toluoil-2-deossi-L-ribofuranoside [Composto di formula (VI) in cui R è 4-metil-benzoile]

84 g di sciroppo (0,45 moli di 1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside), ottenuto nell'esempio 3, vengono sospesi in 470 ml di toluene e 205 ml (1,47 moli) di trietilammina. La sospensione viene scaldata, sotto agitazione, a 40°C, quindi si inizia a gocciolare 173 ml (1.3 moli) di toluoilcloruro lentamente, facendo salire spontaneamente la temperatura a 60°C. Terminata l'aggiunta, si mantiene sotto agitazione a 60°C per 5 ore, dopo di che si effettua un controllo HPLC per valutare l'assenza del picco corrispondente al prodotto mono-sostituito. A controllo analitico positivo, si raffredda la miscela di reazione a temperatura ambiente e si gocciolano 60 ml (0.54 moli) di N-metil-piperazina. Si aggiunge 1 l di acqua, si aggiunge NaOH al 30% fino a pH a 9 e si separano le fasi. Alla fase toluenica si aggiunge 1 l di acqua fresca e si porta a pH 1 gocciolando una soluzione acquosa di HCl al 30%. Si separano le fasi. La fase toluenica viene anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro per 1 ora, quindi il solido viene filtrato.

Prima di procedere si effettua un controllo HPLC e un KF. Nella soluzione toluenica vengono dosati, mediante analisi HPLC, 154 g (0.40 moli) di 1-O-metil-3,5-di-O-toluoil-2-deossi-L-ribofuranoside.

Resa 89 %.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ ppm 105.69 e 105.14 (C-1α e C-1β); 81.99 e 81.04 (C-4α e C-4β); 75.50 e 74.70 (C-3α e C-3β); 65.22 e 64.39 (C-5α e C-5β); 55.15 (2 OCH<sub>3</sub>); 39.37 e 39.34 (C-2α e C-2β).

ESEMPIO 5





Sintesi di 1-O-metil-3,5-di-O-p-Cl-benzoile-2-deossi-L-ribofuranoside

[Composto di formula (VI) in cui R è 4-cloro-benzoile]

L'1-O-metil-3,5-di-O-p-Cl-benzoile-2-deossi-L-ribofuranoside viene preparato con la stessa metodica riportata nell'esempio 4 per la sintesi dell'1-O-metil-3,5-di-O-toluoil-2-deossi-L-ribofuranoside, impiegando le stesse quantità di toluene e di trietilammina e gocciolando nella miscela di reazione 165 ml (1.3 moli) di p-Cl-benzoilcloruro.

Nella soluzione toluenica finale vengono dosati, mediante HPLC, 166 g (0.39 moli) di 1-O-metil-3,5-di-O-p-Cl-benzoile-2-deossi-L-ribofuranoside.

Resa 86.6 %.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  ppm 105.11 e 104.25 (C-1 $\alpha$  e C-1 $\beta$ ); 82.12 e 81.23 (C-4 $\alpha$  e C-4 $\beta$ ); 76.55 e 75.51 (C-3 $\alpha$  e C-3 $\beta$ ); 66.01 e 65.12 (C-5 $\alpha$  e C-5 $\beta$ ); 39.66 (C-2).

**ESEMPIO 6**

Sintesi di 1-cloro-3,5-di-O-toluoil-2-deossi-L-ribofuranoside [Composto di formula (I) in cui R è 4-metil-benzoile]

Alla soluzione toluenica di 1-O-metil-3,5-di-O-toluoil-2-deossi-L-ribofuranoside, ottenuta nell'esempio 4, vengono aggiunti 77 ml (1.08 moli) di acetil cloruro. Si raffredda la soluzione fino a 5°C e si inizia a gorgogliare HCl, regolando il gorgogliamento in modo da mantenere la temperatura interna sotto i 15°C. Terminata l'aggiunta, si lascia sotto agitazione a 5°C, dopo circa 30 minuti inizia a precipitare il prodotto come solido bianco. Dopo 1 ora si effettua un controllo TLC allo scopo di valutare l'assenza della macchia corrispondente al prodotto di partenza. A controllo analitico positivo si procede, altrimenti si lascia la

sospensione in agitazione per un'altra ora. Si pone l'apparecchiatura sotto vuoto per 2 ore per allontanare l'eccesso di HCl gas quindi si filtra il solido, si lava con 100 ml di toluene e con 50 ml di esano. Il solido viene essiccato sotto vuoto a 35-40°C fino a peso costante. Si ottengono 140 g (0.36 moli) di 1-cloro-3,5-di-O-toluoil-2-deossi-L-ribofuranoside.

Resa 90%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  ppm 8-7.89 (4H, dd, aromatici); 7.28-7.22 (4H, dd, aromatici); 6.48 (1H, d, H-1); 5.57 (1H, ddd, H-3); 4.87 (1H, ddd, H-4); 4.64 (2H, sistema AB,  $\text{CH}_2$ -5); 2.81 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -2).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  ppm 166.63 e 166.39 (2 C=O); 144.51-126.91 (C aromatici); 95.56 (C-1); 84.93 (C-4); 73.77 (C-3); 63.72 (C-5); 44.75 (C-2); 21.95 e 21.91 (2  $\text{CH}_3$ ).

#### ESEMPIO 7

##### Sintesi di 1-cloro-3,5-di-O-p-Cl-benzoile-2-deossi-L-ribofuranoside

[Composto di formula (I) in cui R è 4-cloro-benzoile]

L'1-cloro-3,5-di-O-p-Cl-benzoile-2-deossi-L-ribofuranoside viene preparato con la stessa metodica riportata nell'esempio 6 per la preparazione dell'1-cloro-3,5-di-O-toluoil-2-deossi-L-ribofuranoside.

Si ottengono 151 g (0.35 moli) di 1-cloro-3,5-di-O-p-Cl-benzoile-2-deossi-L-ribofuranoside.

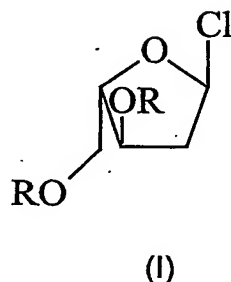
Resa 89.7%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  ppm 8.05-7.40 (8H, m, aromatici); 6.48 (1H, d, H-1); 5.54 (1H, m, H-3); 4.84 (1H, m, H-4); 4.64 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -5); 2.82 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -2).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  ppm 165.62 e 165.389 (2C=O); 140.61-128.23 (C aromatici); 95.57 (C-1); 84.94 (C-4); 74.35 (C-3); 64.25 (C-5); 44.86 (C-2).

## RIVENDICAZIONI

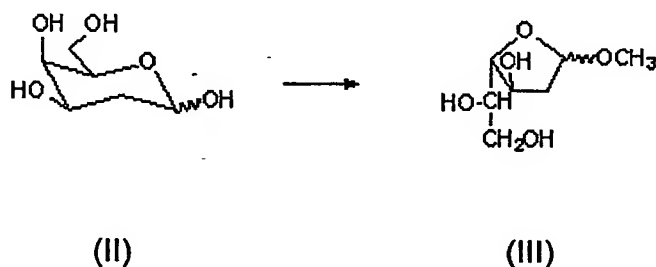
1. Processo per la preparazione di 1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranosidi di formula (I)



in cui R è un gruppo acilico  $R'CO$ , dove  $R'$  è scelto nel gruppo costituito da gruppi alchilici C1-C6 e gruppi arilici C7-C13, eventualmente sostituiti con uno o più sostituenti,

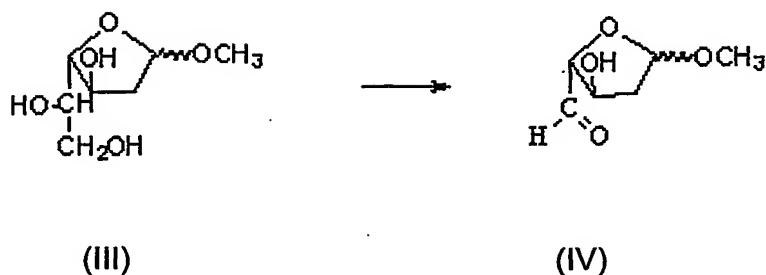
comprendente i seguenti stadi:

i) reazione di 2-deossi-D-galattosio di formula (II) con metanolo in presenza di un acido come catalizzatore per ottenere 1-O-metil-2-deossi-D-galattofuranoside di formula (III):

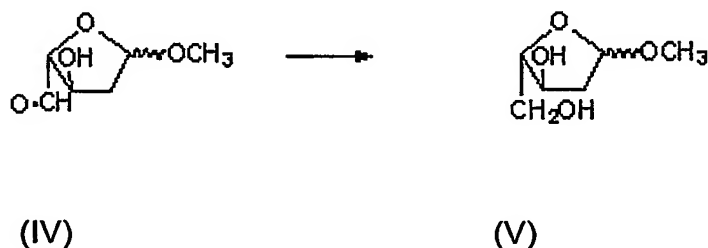


ii) ossidazione dell'1-O-metil-2-deossi-D-galattofuranoside di formula (III) proveniente dallo stadio i) con sodio metaperiodato per ottenere l'aldeide corrispondente di formula (IV):

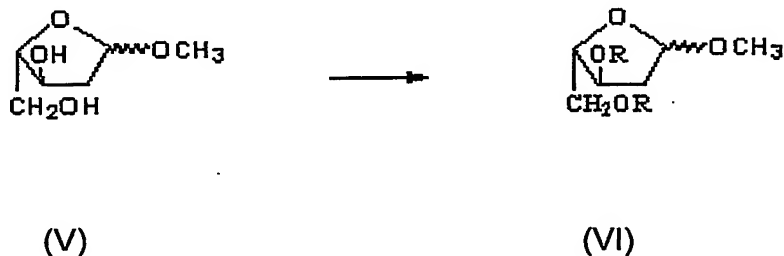




iii) riduzione dell'aldeide di formula (IV) proveniente dallo stadio ii) con sodio boroidruro per ottenere l'1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (V):



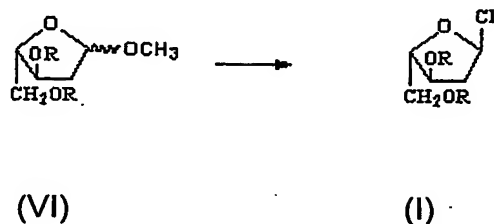
iv) acilazione dell'1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (V) proveniente dallo stadio iii) con il cloruro acilico  $R'COCl$ , in presenza di una base amminica terziaria in un solvente aprotico, per ottenere l'1-O-metil-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranoside corrispondente avente formula (VI):



dove  $R'$  ed  $R$  sono definiti come sopra;

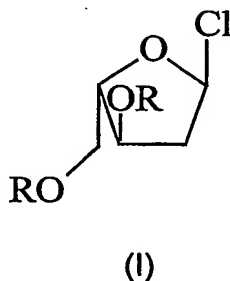
v) clorurazione dell'1-O-metil-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (VI) proveniente dallo stadio iv) con acido cloridrico gassoso a

temperatura inferiore a 20°C per ottenere l'1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (I):



dove R è definito come sopra.

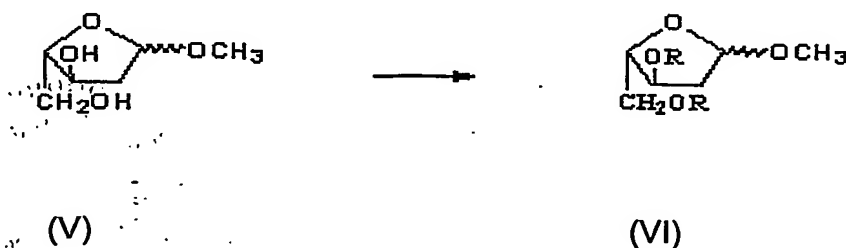
2. Processo per la preparazione di 1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranosidi di formula (I)



in cui R è un gruppo acilico R'CO, dove R' è scelto nel gruppo costituito da gruppi alchilici C1-C6 e gruppi arilici C7-C13, eventualmente sostituiti con uno o più sostituenti,

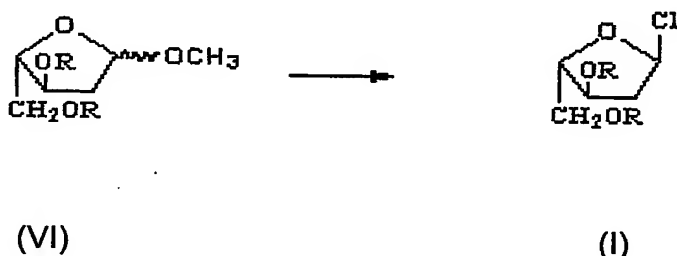
comprendente i seguenti stadi:

iv') acilazione dell'1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (V) con il cloruro acilico R'COCl, in presenza di una base amminica terziaria in un solvente aprotico, per ottenere l'1-O-metil-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranoside corrispondente avente formula (VI):



dove R' ed R sono definiti come sopra;

v') clorurazione dell'1-O-metil-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (VI) proveniente dallo stadio iv') con acido cloridrico gassoso a temperatura inferiore a 20°C per ottenere l'1-cloro-3,5-di-O-acil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (I):



dove R è definito come sopra.

3. Processo secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui detti sostituenti sono scelti nel gruppo costituito da alogeni, gruppi alchilici C1-C4, gruppi alchilossi C1-C4 e gruppi nitro.

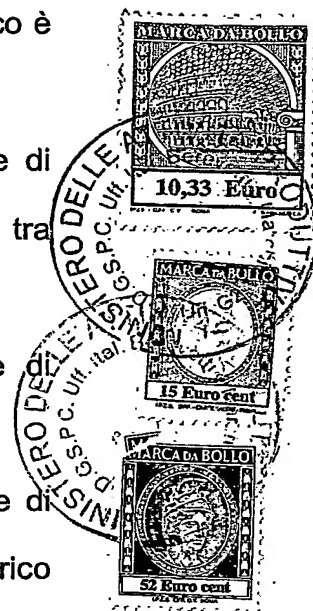
4. Processo secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui R' è scelto tra p-toluoile e p-cloro-benzoile.

5. Processo secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui la quantità di cloruro acilico allo stadio iv) o iv') è compresa tra 2 e 5 moli rispetto alla quantità di 1-O-metil-2-deossi-L-ribofuranoside di formula (V).

6. Processo secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui detta base amminica terziaria allo stadio iv) o iv') è trietilammina.

7. Processo secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui detto solvente aprotico allo stadio iv) o iv') è scelto nel gruppo costituito da acetone, acetonitrile, toluene, cloruro di metilene, tetraidrofurano, dimetilformammide.

8. Processo secondo la rivendicazione 7, in cui detto solvente aprotico è toluene.
9. Processo secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui detta reazione di acilazione allo stadio iv) o iv') è condotta a temperatura compresa tra 0°C e la temperatura di ebollizione del solvente impiegato.
10. Processo secondo la rivendicazione 9, in cui detta reazione di acilazione allo stadio iv) o iv') è condotta a temperatura pari a 60°C.
11. Processo secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui detta reazione di clorurazione allo stadio v) o v') è condotta insufflando acido cloridrico gassoso nella miscela di reazione in presenza di acetil cloruro.
12. Processo secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui detta reazione di clorurazione allo stadio v) o v') è condotta a temperatura inferiore a 15°C.
13. Processo secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui detta reazione di clorurazione allo stadio v) o v') è condotta in un solvente scelto nel gruppo costituito da toluene, xilene, etere isopropilico, etere etilico, clorobenzene e tricloroetano.
14. Processo secondo la rivendicazione 13, in cui detto solvente è toluene.
15. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detta reazione allo stadio i) è condotta con metanolo anidro in quantità compresa tra 2 e 20 litri per chilogrammo di 2-deossi-galattosio di formula (II).
16. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui allo stadio i) detto catalizzatore acido è ottenuto *in situ* per idrolisi del corrispondente cloruro acilico.





17. Processo secondo la rivendicazione 16, in cui detto catalizzatore acido è ottenuto *in situ* per idrolisi di acetil cloruro.

18. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detta reazione allo stadio i) è condotta mantenendo la temperatura interna della reazione inferiore a 3°C.

19. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detta reazione allo stadio ii) è condotta usando da 1 a 1,5 moli di sodio metaperiodato rispetto al composto di formula (III).

20. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detta reazione allo stadio ii) è condotta a temperatura inferiore a 10°C.

21. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detta reazione allo stadio iii) è condotta in acqua usando da 1/3 a 1 moli di sodio boroidruro rispetto al composto di formula (IV).

22. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detta reazione allo stadio ii) è condotta a temperatura inferiore a 15°C.

(BRA)

Firenze, 6 Novembre 2003

p. INALCO S.p.A.

il Mandatario

  
Dr.ssa Silvia Brazzini

della NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

